

(19) DANMARK



(12) **FREMLÆGGESESSKRIFT** (11) **147318 B**

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(21) Patentansøgning nr.: 1101/74

(51) Int.Cl.³: **C 07 D 405/04**

(22) Indleveringsdag: 01 mar 1974

(41) Alm. tilgængelig: 03 sep 1974

(44) Fremlagt: 18 jun 1984

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 02 mar 1973 CH 3103/73

(71) Ansøger: *CIBA-GEIGY AG; 4002 Basel, CH.

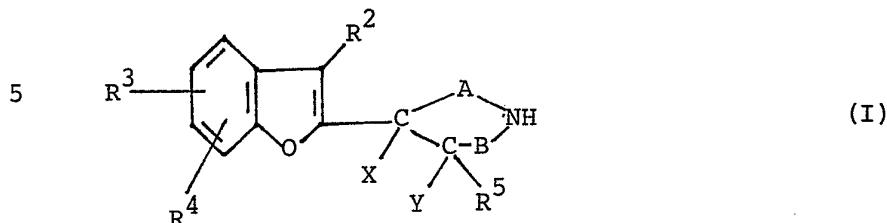
(72) Opfinder: Karl *Schenker; CH, Raymond *Bernasconi; CH.

(74) Fuldmægtig: Dansk Patent Kontor ApS

(54) **Analogifremgangsmåde til fremstilling af racemiske eller optisk aktive C-(2-benzofuranyl)-tetrahydropyridiner eller -piperidiner eller syreadditionssalte deraf**

DK 147318 B

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte racemiske eller optisk aktive C-(2-benzofuranyl)-tetrahydropyridiner eller -piperidiner med den almene formel



hvor R^2 betyder hydrogen eller en alkylgruppe med højst 4 carbonatomer, R^3 og R^4 uafhængigt af hinanden er hydrogen, alkyl- eller alkoxygrupper hver med højst 4 carbonatomer, chlor, fluor eller brom, idet R^3 også kan være en trifluormethylgruppe, en 1-hydroxyalkyl- eller en alk-1-enylgruppe med hver højst 5 carbonatomer, en 1-hydroxycycloalkyl-, cycloalk-1-enyl- eller cycloalkylgruppe med hver 5 til 8 carbonatomer, eller R^3 og R^4 sammen betyder en trimethylen- eller tetramethylengruppe eller en 1,3-butadienylgruppe, R^5 betyder hydrogen eller en alkylgruppe med højst 4 carbonatomer, og A og B betyder lige-kædede alkylgrupper, idet et af disse symboler også kan betyde en direkte binding, hvorved A og B sammen har 3 carbonatomer, X og Y hver betyder et hydrogenatom eller sammen er en yderligere binding, eller deres additions-salte med uorganiske eller organiske syrer.

I forbindelserne med den almene formel I er R^2 som alkylgruppe fremfor alt en methylgruppe.

Substituenten R^3 er som alkyl- eller alkoxygruppe f.eks. en ethyl-, isopropyl-, tert-butyl-, ethoxy-, propoxy-, isopropoxy-, butoxy- eller isobutoxygruppe, fremfor alt dog en methyl- eller methoxygruppe. Som 1-hydroxyalkyl- eller alk-1-enylgruppe er R^3 f.eks. en hydroxymethyl-, 1-hydroxyethyl-, 1-hydroxypropyl-, 1-hydroxy-1-methylethyl-, 1-hydroxybutyl-, 1-hydroxy-1-methylpropyl- eller 1-hydroxy-1-ethylpropylgruppe henholdsvis en vinyl-, prop-1-enyl-,

isopropenyl-, but-1-enyl-, 1-methylprop-1-enyl- eller 1-ethylprop-1-enylgruppe. Som 1-hydroxy-cycloalkyl-, cycloalk-1-enyl- eller cycloalkylgruppe med 5-8 carbonatomer er R^3 f.eks. en 1-hydroxycycloheptyl-, 1-hydroxycyclooctyl-,
 5 cyclohept-1-enyl-, cyclooct-1-enyl-, cycloheptyl- eller cyclooctylgruppe, fortrinsvis dog en 1-hydroxycyclopentyl-, cyclopent-1-enyl- eller cyclopentylgruppe og fremfor alt en 1-hydroxycyclohexyl-, cyclohex-1-enyl- eller cyclohexylgruppe.

Som alkyl- eller alkoxygrupper R^4 kommer f.eks. de ovenfor
 10 som tilsvarende substituenten R^3 nævnte grupper i betragtning.

En trimethylen- eller tetramethylengruppe $R^3 + R^4$ står fortrinsvis i 5,6-stilling, medens en tilkondenseret benzenkerne $R^3 + R^4$ kan befinde sig i 5,6- eller 6,7-, især dog i 4,5-stilling.

15 R^5 er som alkylgruppe f.eks. en ethyl-, propyl- eller n-butylgruppe eller især en methylgruppe.

Ligekædede alkylengrupper A og B er methylen-, ethylen- eller trimethylengrupper. Hvis A er en direkte binding eller en gruppe med et eller tre kædeled, dvs. en methylen- eller
 20 trimethylengruppe, og B tilsvarende er en trimethylengruppe, en ethylengruppe eller en direkte binding, betyder symbolerne X og Y fortrinsvis hydrogenatomer, men kan ligeledes sammen være en ekstra binding.

Forbindelserne med den almene formel I og deres additions-
 25 salte med uorganiske og organiske syrer har værdifulde farmakologiske egenskaber. De hæmmer hos rotter og andre forsøgsdyrarter efter oral og subcutan indgift i dosisområdet på fra 2 til 100 mg/kg monoaminoxidase, især selektivt dens A-form, som det fremgår af resultaterne af den iso-
 30 topiske bestemmelse af enzymaktiviteten. Tillige hæmmer de hos rotter ved oral og subcutan indgift af 2 til 100 mg/kg optagelsen af noradrenalin i hjertet og hæmmer også optagelsen af serotonin i rotters mellemhjernesynaptosomer. Desuden hæmmer de optagelsen af serotonin i blodplader fra

- mennesker in vitro i afhængighed af koncentrationen. Endvidere antagoniserer de ved intraperitoneal indgift til rotter i doser på 2 til 40 mg/kg virkningen af tetrabenzazin. Sammen med et gunstigt terapeutisk indeks karakteriserer de ovennævnte egenskaber forbindelserne med den almene formel I og deres farmaceutisk antagelige salte med uorganiske og organiske syrer som antidepressiva, der f.eks. kan indgives oralt eller parenteralt til behandling af sindsdepressioner.
- 10 Af særlig betydning er forbindelser med den almene formel I, i hvilke R^2 er en methylgruppe eller fortrinsvis hydrogen, og R^3 , R^4 , R^5 , A, B, X og Y har den under formelen I angivne betydning. Foretrukne fra denne gruppe er sådanne forbindelser med den almene formel I, der som R^3 indeholder hydrogen, fluor, chlor, brom, en alkyl- eller alkoxygruppe med højst 4 carbonatomer, en trifluormethylgruppe eller en 1-hydroxycycloalkyl-, cycloalk-1-enyl- eller cycloalkylgruppe hver med 5 til 8 carbonatomer, fortrinsvis i 5-stilling, og som R^4 hydrogen eller en alkylgruppe med højst 4 carbonatomer, sidstnævnte fortrinsvis ved siden af en alkylgruppe R^3 i 6-stilling, eller som $R^3 + R^4$ indeholder en i 4,5-stilling tilkondenseret benzenring eller en trimethylengruppe i 5,6-stilling, som R^5 hydrogen eller en methylgruppe, som A og B methylen- eller ethylengrupper under hensyntagen til den til 3 fastlagte sum af kædeleddene, og som X og Y sammen en ekstra binding eller fortrinsvis, fremfor alt når A ikke er en ethylengruppe, hydrogen. Særlig vigtige er forbindelser med hydrogen som R^2 , hydrogen, chlor, brom, en methyl- eller methoxygruppe som R^3 , fortrinsvis i 5-stilling, hydrogen eller, fremfor alt ved siden af en methylgruppe R^3 , en methylgruppe som R^4 , hydrogen som R^5 , en methylengruppe som A og en ethylengruppe som B eller fortrinsvis en ethylengruppe som A og methylengruppe som B, og en ekstra binding eller fortrinsvis hydrogen som X og Y. Særlig vigtige forbindelser er f.eks. 4-(2-benzofuranyl)-piperidin, 4-(5,6-dimethyl-2-benzofuranyl)-piperidin og 3-(2-benzofuranyl)-piperidin og deres farmaceutisk antagelige syreadditionssalte, såsom hydrochloriderne.

Den farmakologiske virkning af de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser med den almene formel I er illustreret i det følgende.

Bestemmelse af monoaminoxidasehæmningen

- 5 Forsøgene blev udført ved indgivelse af undersøgelsesstoffet i rotter i doser på 100 mg/kg pr. os, aflivning af rotterne efter to timer, fremstilling af leverhomogenisater og hjernehomogenisater og bestemmelse af den oxidationshæmmende aktivitet på isotonisk markeret 5-hydroxy-tryptamin som
- 10 substrat (monoamin). De i nedenstående tabel anførte talværdier angiver, hvor mange procent den af organhomogenisater fra rotter, der har fået et bestemt undersøgelsestof, fremkaldte, dvs. formindskede, oxidation udgør af den af organhomogenisater fra ubehandlede rotter fremkaldte oxidation af substratet 5-hydroxytryptamin, jfr. metoden angivet af R.J. Wurtman og J. Axelrod i Biochemical Pharmacology
- 15 12, 1439 (1963).

Bestemmelse af optagelsen af ^3H -serotonin (5-HT eller 5-hydroxytryptamin) i rotters mellemhjernesynaptosomer

- 20 a) In vitro-forsøg: Mesencephalon og diencephalon fra hanrotter (Tif: RAIF + (SPF), (dyrefarm Sisseln, Schweiz)) med en legemsvægt på 200 g homogeniseres i en iskold, 0,32 molær saccharoseopløsning (væv: saccharose = 1:10) i en teflonmølle under anvendelse af metoden ifølge Whittacker [Handbook of
- 25 Neurochemistry, bd. 2, side 327-364, ed. A. Lajtha, Plenum-Press, London 1969]. Homogenisatet centrifugeres 2 gange med 1000 G i 10 minutter. Til portioner på 0,1 ml af den ovenstående suspension sættes 1 ml Krebs-opløsning [ifølge Besson et al., Proc. Natl. Acad. Sci, 62, 741-748, 1969, sammensætning i mmol/liter: NaCl 126, KCl 2,4, MgCl₂ 0,8,
- 30 Na₂SO₄ 0,5, CaCl₂ 1,1, KH₂PO₄ 0,5, D-glucose 5,9, NaHCO₃ 27,4, ascorbinsyre 0,6, EDTA 0,07, pargylin 0,08, ækvilibreret med 5%'s CO₂ i O₂]. ^3H -Serotonin med specifik aktivitet på 30,1 Ci/mmol, Radiochemical Centre, Amersham, England, tilsættes
- 35 i den til slutkoncentrationen på $2,5 \cdot 10^{-9}$ mol serotonin i et totalrumfang på 1,3 ml nødvendige mængde. Inkubations-

rørene fyldes med carbonmonoxid, lukkes og inkuberes i 6 minutter ved 37°C. Inkubationen afbrydes ved afkøling til 0°C. Synaptosomerne isoleres ved hjælp af millipore-filter (0,5 µm), filteret tørres og underkastes optælling i 15 ml toluen, som indeholder 0,6%.

Ved tilsætning af forskellige hensigtsmæssige mængder af forsøgsforbindelsen bestemmes ved inkubationen den mængde i mikromol ($= 10^{-6}$ mol) pr. prøve, som formindsker optagelsen af 5-HT i sammenligning med kontrolprøver med 50%.

- 10 b) Ved ex-vivoforsøgene anvendes rottehjerner, $n = 6$ som en time forinden er indgivet den ønskede dosis af forsøgsforbindelsen (her 100 mg/kg pr. os). Der foretages bestemmelse af den af forsøgsforbindelsen formindskede optagelse af 5-HT i % af optagelsen af mesencephalonsynaptosomer fra ubehandlede
15 kontroldyr.

Potensering af L-5-hydroxytryptophan (L-5-HTP)

- Potenseringen af L-5-HTP bestemmes ved hjælp af hovedrysten hos mus induceret med dette stof. Hanmus (TiVa: MAG^f, vægt 18-22 g) i grupper på 20 dyr pr. dosis for hver forsøgsforbindelse, og som kontrol indgives først 25 mg/kg pargyline subcutant og 2 timer senere 15 mg/kg L-5-HTP intraperitonealt. Derimellem foretages indgivelse af forsøgsforbindelsen, nemlig pr. os 1 time før L-5-HTP. Kontroldyrene gives i stedet herfor natriumchloridopløsning ved injektion.
- 25 30 minutter efter injektionen af L-5-HTP bestemmes i hver gruppe antallet af mus, som i løbet af 2 minutter udviser hovedrysten. Den statistiske bedømmelse foretages ved hjælp af 4-dobbeltesten, $n_1 = n_2 = 20$, og den laveste dosis med signifikant virkning (De_{50}) er angivet. ($p < 0,01$),
30 indgivne doser 1, 3, 10 og 30 mg/kg, jfr. S.J. Corne, R.W. Pickering, B.I. Warner, Br.J. Pharmacol. 20, 106-120 (1963).

Tabel

Forsøgs- forbindelse (hydrochlorid)	X/Y	$R^2=R^5$	R^3	R^4	A/B ¹⁾ type	MAO-hæmning rotte homo- genisat af lever hjerne 2) 2)	5-HT-opta- gelseshæm- ning rotte ex vivo 100 mg/kg p.o. 3)	5-HTP-poten- sering målt på hoved- rysten ED ₅₀ , mg/kg p.o., mus
I	H/H	H	H	H	a)	46	--	--
II	H/H	H	5-CH ₃	H	a)	38	11	30
III	H/H	H	5-OCH ₃	H	a)	17	59	10
IV	H/H	H	5-Cl	H	a)	32	29	3
V	H/H	H	5-Br	H	a)	12	17	1
VI	H/H	H	5,6 CH ₂ -CH ₂		a)	32	9	--
VII	H/H	H	H	H	b)	17	67	30
VIII	H/H	H	4,5		a)	37	16	10
IX	H/H	H	5-CH ₃	6-CH ₃	a)	66	17	1
X	H/H	H	6-CH ₃	H	a)	53	13	--

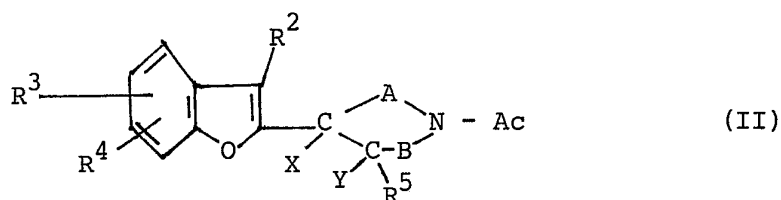
- 1) A/B type a) A: $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ B: $-\text{CH}_3-$
 b) A: $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3-$ B: direkte binding
- 2) Rest-enzymaktivitet i % af de pågældende organer fra kontroldyr
- 5 3) Indhold af ^3H -markeret 5-HT i mellemhjernesynaptosomer i % af indholdet i mellemhjernesynaptosomer fra kontroldyr, forsøgsforbindelsen indgives 1 time inden aflivning.

H.J. Ziegler et al. beskriver i *Chimie Thérapeutique* (*Chimica Therapeutica*) 1971 (3), side 159-166, fremstillingen og den farmakologiske undersøgelse af 4-(2-benzofuranyl)- og 2-(2-benzofuranyl)-pyridiner. Som hydrogenerede derivater fremstilles bl.a. 1-methyl-4-(2-benzofuranyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin (forb. 9 n) og 1-methyl-4-(2-benzofuranyl)-piperidin (forb. 9 o). Af tabel IV på side 161 i denne artikel fremgår det, at en del af de undersøgte 4- og 2-(2-benzofuranyl)-pyridiner samt forbindelsen 9 n har en vis neurodepressiv virkning (ses af formindskelsen af den motoriske aktivitet hos mus og potenseringen af barbituratnarkose på mus). For forbindelsen 9 o er ikke angivet nogen farmakologiske data.

På grundlag af angivelserne i nævnte tabel IV samt resultaterne af et stort antal yderligere tests med 4-(2-benzofuranyl)-pyridin (pyridaron, forb. 9 h) var det overraskende, at de efter fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser med den almene formel I viste de ovenfor angivne farmakologiske egenskaber svarende til en udpræget antidepressiv virkning.

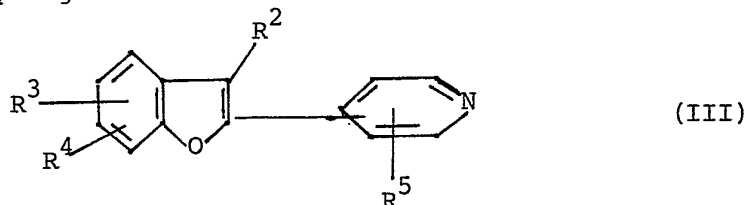
De omhandlede C-(2-benzofuranyl)-tetrahydropyridiner eller -piperidiner med den almene formel I eller deres syreadditionssalte fremstilles ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen ved, at man

- a) i en forbindelse med den almene formel



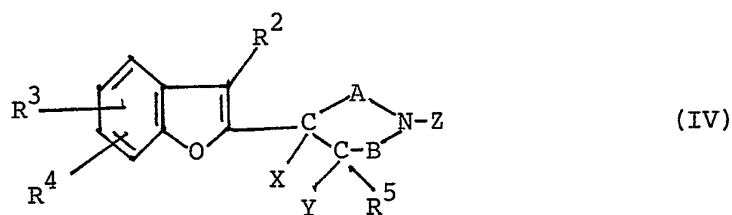
hvor Ac er en acylgruppe af en kulsyrehalvester eller af en carboxylsyre eller en cyanogruppe, og R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , A , B , X og Y har den under formlen I angivne betydning, ved solvolyse fraspalter gruppen Ac , eller

- 5 b) hydrogenerer en forbindelse med den almene formel



hvor R^2 , R^3 , R^4 og R^5 har den under formlen I angivne betydning, katalytisk til den tilsvarende piperidinforbindelse eller

- 10 c) underkaster en forbindelse med den almene formel



hvor Z er en benzylgruppe, der eventuelt er substitueret med alkyl- eller alkoxygrupper med hver højst 4 carbonatomer, og R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , A , B , X og Y har de under formlen I angivne

- 15 betydninger, hydrogenolyse og eventuelt samtidig hydrogenering, idet man af et optisk aktivt udgangsstof anvender racematet eller en isoleret antipode eller i tilfælde af diastereomeri anvender en racematblanding, et bestemt racemat eller en isoleret antipode, eventuelt i form af et salt, og
- 20 eventuelt opdeler en opnået isomerblanding (racematblanding) på i og for sig kendt måde i de to stereoisomere racemater og/eller spalter et opnået racemat efter kendte metoder i antipoderne og om ønsket omdanner en efter en af de under a) til c) angivne fremgangsmåder opnået forbindelse
- 25 med den almene formel I til et additionssalt med en uorganisk eller organisk syre eller omdanner et syreadditionssalt til den fri base.

I udgangsstofferne med den almene formel II kan Ac f.eks. være en acylgruppe af en vilkårlig carboxylsyre, f.eks. en lavere alkanoylgruppe, såsom en acetylgruppe, eller en aryl-carbonylgruppe, såsom en benzoylgruppe. Imidlertid foretræk-

5 kes acylgrupper, der sikrer en let tilgængelighed af forbindelser med den almene formel II, der indeholder dem, og/eller er relativt let fraspaltelige. Ud fra disse synspunkter kommer som acylgrupper Ac i betragtning, fremfor alt acylgrupper af kulsyrehalvestere, især ved hydrolyse fraspaltelige

10 grupper, f.eks. lavere alkoxy-carbonylgrupper, såsom en methoxycarbonyl-, ethoxycarbonyl- og tert-butoxycarbonylgruppe, endvidere en phenoxycarbonyl- og benzyloxycarbonylgruppe, eller især en cyanogruppe.

Solvolyzen af forbindelser med den almene formel II ifølge

15 fremgangsmåde a) er fortrinsvis en hydrolyse. Denne kan gennemføres i basisk eller surt medium. F.eks. udføres den ved længere tids opvarmning med et alkalimetallhydroxid, især natrium- eller kaliumhydroxid, i en organisk hydroxyforbindelse i nærværelse af lidt vand ved temperaturer på mellem

20 ca. 80 og 200°C. Som reaktionsmedium egner sig f.eks. ethylenglycol eller en lavere monoalkylether deraf, endvidere ved gennemførelse af hydrolysen i en lukket beholder også en lavere alkanol, såsom methanol, ethanol eller butanol. Endvidere kan især forbindelser med den almene formel II,

25 i hvilken Ac er en cyanogruppe, dvs. acylresten af cyansyre, også hydrolyseres ved opvarmning med en mineralsyre i et organisk-vandigt eller vandigt medium, f.eks. ved flere timers kogning i en blanding af 85%'s phosphorsyre og myresyre, eller ved flere timers opvarmning i 48%'s hydrogenbromid-

30 opløsning eller i en hydrogenbromeddikesyre-blanding til ca. 60-100°C, fortrinsvis 60-70°C.

En ved vandfri solvolyse fraspaltelig gruppe er f.eks. en tert-butoxycarbonylgruppe, der kan fraspaltes ved behandling

35 med en egnet vandfri syre, såsom trifluoreddikesyre.

Fremstillingen af udgangsstofferne med den almene formel II forklares nedenfor.

Den katalytiske hydrogenering af forbindelser med den almene formel III ifølge fremgangsmåde b) gennemføres under anvendelse af de sædvanlige hydrogeneringskatalysatorer, f.eks. ædelmetalkatalysatorer, såsom palladium på kul eller platinoxid, rhodiumkatalysatorer, såsom rhodium på kul eller på aluminiumoxid, eller legeringsskelet-katalysatorer, såsom Raney-nikkel, i et inaktivt organiske opløsningsmiddel, såsom methanol, ethanol eller dioxan, ved stuetemperatur og normaltryk eller moderat forhøjede temperaturer indtil ca. 100°C og forhøjede tryk indtil ca. 100 bar.

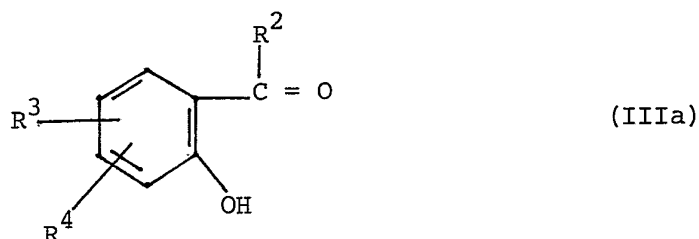
Den hydrogenolytiske fraspaltning af en eventuelt definitions-mæssigt substitueret benzylgruppe Z ifølge c) sker i det væsentlige under de for den ovennævnte fremgangsmåde b) angivne reaktionsbetingelser og under anvendelse af de der angivne katalysatorer. Som udgangsmaterialer med den almene formel IV kan man derfor lige så vel anvende sådanne, hvori X og Y betyder hydrogen, som sådanne med en yderligere binding X og Y.

Udgangsstofferne med formlerne II og IV til fremgangsmåderne a) og c) kan fremstilles i flere trin ud fra forbindelser med den ovenfor angivne almene formel III. Af sidstnævnte forbindelser er usubstitueret 4-(2-benzofuranyl)-pyridin samt 2-(2-benzofuranyl)-6-methylpyridin og andre i pyridinringen methylsubstituerede eller i benzenringen med chlor eller methyl substituerede analoge og deres hydrochlorider allerede beskrevet i CH-patentskrift nr. 451.963 (jfr. også FR-patentskrift nr. 5337 M, US-patentskrift nr. 3.470.192). Den i det schweiziske patentskrift angivne fremstillingsmetode til fremstilling af disse forbindelser går ud fra eventuelt substitueret salicylaldehyd, der først svarende til en allerede kendt metode (J. Org. Chem. 21, 1039-1041 (1956)) kondenseres med 4-picolin, 2-picolin eller tilsva-

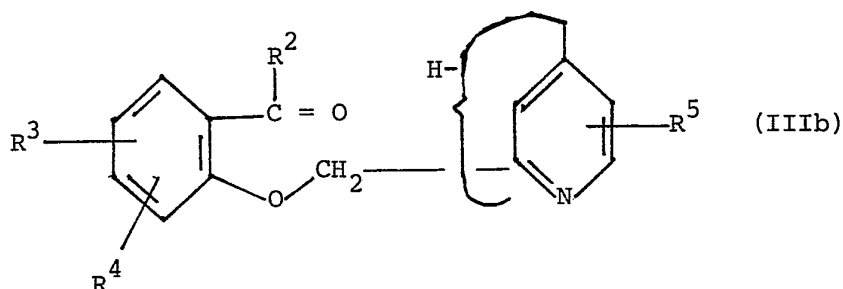
rende dimethylpyridiner i eddikesyreanhydrid til eddikesyre-
esteren af eventuelt tilsvarende substitueret o-[2-(4-
eller 2-pyridyl)-vinyl]-phenol. Ved bromaddition fås deraf
de tilsvarende o-[1,2-dibrom-2-(4- eller 2-pyridyl)-ethyl]-
5 forbindelser, der enten cycliseres direkte ved hjælp af et
alkalimetahydroxid eller -alkoholat i alkoholisk opløs-
ning til tilsvarende forbindelser med den almene formel III
eller først med natriumacetat i eddikesyre omdannes til de
tilsvarende o-[2-brom-2-(4- eller 2-pyridyl)-vinyl]-forbin-
10 delser, der kan cycliseres ganske analogt til forbindelser
med den almene formel III.

Ifølge en anden, i det schweiziske patentskrift nr. 501.610
beskrevet reaktionsrække overføres eventuelt substitueret
salicylaldehyd til sin methylether, denne reduceres til
15 den tilsvarende alkohol, sidstnævnte omdannes over chloridet
til eventuelt substitueret (o-methoxyphenyl)-acetonitril,
dette kondenseres med eventuelt methylsubstitueret iso-
nicotinsyre- eller picolinsyre-ethylester til tilsvarende
C-acyleret (o-methoxyphenyl)-acetonitril, og endelig cycli-
20 seres en alkalimetalforbindelse af dette nitril ved indvirk-
ning af koncentreret hydrogenbromid til den ønskede, even-
tuelt substituerede 4- eller 2-(2-benzofuranyl)-pyridin.
I denne reaktionsrække kan der også anvendes andre, med
alkylgrupper substituerede isonicotin- og picolinsyre-
25 lavalkylestere, samt også eventuelt med alkylgrupper sub-
stituerede nicotinsyre-lavalkylestere.

Der er nu blevet fundet en yderligere reaktionsrække, der
fører til de udgangsstoffer med den almene formel III, hvori
2-benzofuranylgruppen er forbundet med pyridingruppens 4-
30 eller 2-stilling, og som i de vigtigste tilfælde også går ud
fra eventuelt substitueret salicylaldehyd, men som er simp-
lere at gennemføre og kortere end de ovennævnte kendte
reaktionsrækker. Den hidtil ukendte fremgangsmåde består i,
at man omsætter en forbindelse med den almene formel



hvor R^2 , R^3 og R^4 har den under formlen I angivne betydning, idet R^2 dog fortrinsvis betyder hydrogen, i nærværelse af et syrebindende middel med en eventuelt med en alkylgruppe med højst 4 carbonatomer substitueret 4-(halogenmethyl)- eller 2-(halogenmethyl)-pyridin, især med 4- eller 2-(chlormethyl)-pyridin eller 4- eller 2-(brommethyl)-pyridin, til en ether med den almene formel



hvor R^2 , R^3 , R^4 og R^5 har den under formlen I angivne betydning, og cycliserer denne ether ved opvarmning i nær- eller fraværelse af et kondensationsmiddel. De således opnåede forbindelser med den almene formel III er med undtagelse af de i ovennævnte schweiziske patenter beskrevne repræsentanter hidtil ukendte stoffer.

Omsætningen af forbindelser med den almene formel IIIa med 4- eller 2-(chlormethyl)- eller 4- eller 2-(brommethyl)-pyridiner kan f.eks. gennemføres i et inaktivt organisk opløsningsmiddel, såsom dimethylformamid, i nærværelse af et syrebindende middel, såsom natrium- eller kaliumcarbonat, ved temperaturer mellem ca. 50 og 150°C, fortrinsvis ved ca. 70-100°C, og kan om ønsket fremskyndes ved tilsætning af en ringe mængde kalium- eller natriumiodid. Den påfølgende ringslutning gennemføres f.eks. ved opvarmning af de isolerede, men ikke nødvendigvis rensede forbindelser med den

almene formel IIIb til temperaturer mellem ca. 240 og 320°C. Ringslutningen kan dog eventuelt også gennemføres i samme arbejdsgang som etherdannelsen og under de for denne alligevel nødvendige reaktionsbetingelser eller om nødvendigt ved opvarmning i længere tid og/eller til højere temperaturer indenfor det angivne område, hvorved et overskud af syrebindende middel kan fungere som kondensationsmiddel.

Ud fra forbindelserne med den almene formel III får man ved kvaternisering med methyl-, allyl- eller benzylhalogenider de tilsvarende kvaternære pyridiniumhalogenider. Kvaterniseringen kan gennemføres på sædvanlig måde i et inaktivt organisk opløsningsmiddel, f.eks. den alkanol, der også ligger til grund for den reaktionsdygtige ester, endvidere f.eks. ethylacetat, tetrahydrofuran eller dioxan ved stuetemperatur eller moderat forhøjet temperatur indtil ca. 100°C.

Ved delvis reduktion af de ovennævnte kvaternære pyridiniumhalogenider ved hjælp af natrium- eller kaliumborhydrid i organisk-vandigt medium får man tilsvarende 1,2,3,6-tetrahydropyridinderivater. Ved denne reduktion sætter man eksempelvis til den foreliggende opløsning af pyridiniumforbindelsen i et organisk, med vand blandbart opløsningsmiddel, f.eks. en lavalkanol, såsom methanol eller ethanol eller en blanding af disse med vand, lidt efter lidt en vandig opløsning af natriumborhydrid og lader reaktionsblandingen derefter viderereagere endnu nogen tid, idet man holder reaktionstemperaturen mellem ca. 5 og 60°C, fortrinsvis fra stuetemperatur til 35°C. Om ønsket omdannes de opnåede 1,2,3,4-tetrahydropyridinderivater ved katalytisk hydrogenering i analogi med fremgangsmåde b) til de tilsvarende piperidinforbindelser.

Udgangsstoffer med den almene formel II, i hvilke Ac er acylresten af en kulsyrehalvester eller en cyanogruppe, kan derefter f.eks. fremstilles ud fra de ovennævnte

1,2,3,6-tetrahydropyridin- eller piperidinderivater, der ved nitrogenatomet er substitueret med en let fraspaltelig allyl- eller benzylgruppe og fremfor alt en methylgruppe, ved omsætning med chlormyresyreestere, fremfor alt med chlor-
5 myresyre-ethylester, -tert-butylester, -benzylester eller -phenylester, eller med bromcyan i et inaktivt organisk opløsningsmiddel i varmen, f.eks. i toluen ved dets kogetemperatur. Som eksempler på egnede 1,2,3,6-tetrahydropyridin- og piperidinderivater til denne omsætning kan nævnes
10 1-methyl-4-(2-benzofuranyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin og 1-methyl-4-(2-benzofuranyl)-piperidin. I stedet for de ovennævnte kulsyrederivater kan man f.eks. også anvende carboxylsyrehalogenider, såsom acetylchlorid eller benzoylchlorid, dog kræver den tilsvarende omsætning til fraspaltning af
15 den til nitrogenatomet bundne gruppe oftest mere energiske betingelser, og den er mindre fuldstændig end f.eks. ved anvendelse af chlormyresyre-ethylester og især bromcyan. Ved omsætning af 1,2,3,6-tetrahydropyridinderivaterne med chlormyresyreestere, bromcyan eller lignende reagenser og påfølgende
20 de hydrolyse ifølge a) bestående reaktionsrække får man slutprodukterne med den snævrere almene formel I, hvori X og Y tilsammen betyder en yderligere binding.

Anvender man til kvaterniseringen af forbindelser med den almene formel III benzylhalogenider, når man via ovennævnte
25 trin for den partielle reduktion og eventuelt efterfølgende katalytisk hydrogenering til udgangsstoffer med den almene formel IV for fremgangsmåde c).

Den foreliggende opfindelse angår også sådanne modifikationer af de under a) til c) nævnte fremgangsmåder, ved
30 hvilke man anvender udgangsstoffet i form af et salt. Såfremt de nødvendige udgangsstoffer er optisk aktive, kan der anvendes såvel racemater som de isolerede antipoder, eller i tilfælde af diastereomeri enten racematblandinger eller bestemte racemater eller ligeledes isolerede anti-
35 poder. Også sådanne udgangsstoffer kan eventuelt anvendes i form af salte. Fortrinsvis anvender man til gennemførelsen af de omhandlede reaktioner sådanne udgangsstoffer,

der fører til de tidligere særligt nævnte grupper af slutprodukter.

- Alt efter fremgangsmådebetingelser og udgangsstoffer får man slutprodukterne i fri form eller i form af deres syre-
- 5 additionssalte. Syreadditionssaltene af forbindelserne med den almene formel I kan på i og for sig kendt måde overføres til de frie baser, f.eks. med basiske midler, såsom alkalier eller ionbyttere. De efter de omhandlede fremgangsmåder opnåede forbindelser med den almene formel I kan
- 10 om ønsket på sædvanlig måde overføres til deres additions-salte med uorganiske eller organiske syrer. F.eks. sætter man til en opløsning af en forbindelse med den almene formel I i et organisk opløsningsmiddel den som saltkomponent ønskede syre. Fortrinsvis vælger man til omsætningen organiske opløsnings-
- 15 midler, i hvilke det dannede salt er tungtopløseligt, for at det kan fraskilles ved filtrering. Sådanne opløsningsmidler er f.eks. ethylacetat, methanol, ether, acetone, methylethylketon, acetone-ether, acetone-ethanol, methanol-ether eller ethanol-ether.
- 20 Til anvendelse som lægemidler kan der i stedet for frie baser anvendes farmaceutisk antagelige syreadditionssalte, dvs. salte med sådanne syrer, hvis anioner ved de doseringer, der kommer på tale, ikke er toksiske. Endvidere er det en fordel, hvis de salte, der skal anvendes som lægemidler,
- 25 er godt krystalliserbare og ikke eller kun lidt hygroskopiske. Til saltdannelse med forbindelser med den almene formel I kan f.eks. anvendes hydrogenchlorid, -bromid, svovlsyre, phosphorsyre, methansulfonsyre, ethansulfonsyre, 2-hydroxyethansulfonsyre, eddikesyre, mælkesyre, ravsyre, fumarsyre,
- 30 maleinsyre, æblesyre, vinsyre, citronsyre, benzoesyre, salicylsyre, phenyleddikesyre, mandelsyre og embonsyre.

De omhandlede forbindelser kan alt efter valget af udgangsstoffer og arbejdsmåder foreligge som optiske antipoder eller racemater eller, såfremt de indeholder mindst

35 to asymmetriske carbonatomer, også som isomerblandinger (racematblandinger). Opnåede isomerblandinger (racemat-

blandinger) kan på basis af de fysisk-kemiske forskelle mellem bestanddelene på kendt måde opdeles i de to stereoisomere (diastereomere) rene racemater, f.eks. ved kromatografi og/eller fraktioneret krystallisation.

- 5 Opnåede racemater kan opdeles efter kendte metoder, f.eks. ved omkrystallisation af et optisk aktivt opløsningsmiddel, ved hjælp af mikroorganismer eller ved omsætning med en optisk aktiv syre, der danner salte med den racemiske forbindelse, og adskillelse af de på denne måde opnåede salte, 10 f.eks. på basis af deres forskellige opløseligheder, i de diastereomere, af hvilke antipoderne kan frigøres ved indvirkning af egnede midler. Særligt anvendelige optisk aktive syrer er f.eks. D- og L-formerne af vinsyre, di-*o*-toluylvinsyre, æblesyre, mandelsyre, camphersulfonsyre 15 eller quinasyre. Med fordel isolerer man den mest virksomme af de to antipoder.

- De omhandlede virksomme stoffer indgives peroralt, rektalt eller parenteralt. Doseringen afhænger af applikationsmåden, arten, alderen og af den individuelle tilstand. De daglige 20 doser af de frie baser eller farmaceutisk antagelige salte af de frie baser ligger mellem 0,1 mg/kg og 10 mg/kg for varmblodede dyr. Egnede dosisenhedsformer, såsom dragées, tabletter, suppositorier eller ampuller, indeholder fortrinsvis 5-100 mg virksomt stof.

- 25 De følgende eksempler belyser fremgangsmåden ifølge opfindelsen nærmere.

Eksempel 1

- 81,0 g 4-(2-benzofuranyl)-pyridin opløses i 1,5 liter ethanol og hydrogeneres i nærværelse af 10,0 g palladium-på-kul 30 (5%'s) ved en temperatur på mellem 70 og 80°C og et begyndelsestryk på 80 bar. Efter 15 timer er der optaget 25,8 liter hydrogen. Hydrogeneringen afbrydes, katalysatoren filtreres fra, og filtratet inddampes i vakuum. Remanensen destillerer fraktioneret i højvakuum. Den ved 122 35 til 129°C og 0,10 mm Hg destillerende fraktion er 4-(2-

benzofuranyl)-piperidin. Det deraf med en opløsning af hydrogenchlorid i ethylacetat fremstillede hydrochlorid smelter efter omkrystallisation af acetone ved 228-230°C.

Det som udgangsstof anvendte 4-(2-benzofuranyl)-pyridin kan
5 fremstilles på følgende måde:

- a) 146,4 g salicylaldehyd, 196,8 g 4-(chlormethyl)-pyridin-hydrochlorid, 750 g kaliumcarbonat og 2 g kaliumiodid opvarmes i 3 liter dimethylformamid under omrøring i 15 timer til 80-90°C. Herpå sugefiltreres opløsningen, og filterkagen vaskes efter med 1 liter chloroform. De forenede
10 filtrater inddampes i vakuum, og inddampningsresten opløses i 1 liter chloroform. Den organiske fase vaskes først med 1 liter 2 N natriumhydroxidopløsning og derpå med 1 liter vand, tørres over natriumsulfat, filtreres og inddampes.
15 Det tilbageblevne, rå o-[(4-pyridyl)-methoxy]-benzaldehyd videreforsarbejdes uden rensning.
- b) 290 g o-[(4-pyridyl)-methoxy]-benzaldehyd opvarmes i 30 minutter ved 300°C under nitrogen. Efter afkøling opløses remanensen i lidt methylenchlorid og kromatograferes
20 over 3 kg aluminiumoxid (aktivitet II, neutralt). Den første, med 4 liter methylenchlorid eluerede fraktion er 4-(2-benzofuranyl)-pyridin. Forbindelsen smelter efter omkrystallisation af ethanol ved 132-133°C.

Eksempel 2

- 25 11 g 4-(5-methoxy-2-benzofuranyl)-pyridin opløses i 240 ml methanol og hydrogeneres i nærværelse af 5 g rhodiumkulkatalysator (5%'s) ved en temperatur på mellem 40 og 50°C og et begyndelsestryk på 4 bar. Efter 90 timer er 3,3 liter hydrogen optaget. Hydrogeneringen afbrydes, katalysatoren filtreres fra, og filtratet inddampes i vakuum. Remanensen fraktioneres i højvakuum. Den ved 120 til 128°C og 0,10 mm Hg destillerende fraktion er 4-(5-methoxy-2-benzofuranyl)-piperidin. Det deraf med en opløsning af hydrogenchlorid i ethylacetat fremstillede hydrochlorid smelter
35 efter omkrystallisation af acetone ved 220-222°C.

Det som udgangsstof anvendte 4-(5-methoxy-2-benzofuranyl)-pyridin kan fremstilles på følgende måde:

- a) 65,6 g 5-methoxysalicylaldehyd, 74 g 4-(chlormethyl)-pyridin-hydrochlorid, 280 g kaliumcarbonat og 2 g kaliumiodid opvarmes i 800 ml dimethylformamid i 20 timer til 100°C. Herpå filtreres opløsningen, og filterkagen vaskes efter med 1 liter chloroform. De forenede filtrater inddampes i vakuum, og remanensen opløses i 1 liter chloroform. Den organiske fase vaskes først med 500 ml 2 N natriumhydroxidopløsning og så med 1 liter vand, tørres over natriumsulfat, filtreres og inddampes. Det tilbageblevne 4-(5-methoxy-2-benzofuranyl)-pyridin smelter efter omkrystallisation af ethylacetat ved 123°C. Det med en opløsning af hydrogenchlorid i ethylacetat fremstillede hydrochlorid omkrystalliseres af ethylacetat og smelter så ved 228°C.

Eksempel 3

- 11 g 4-(7-methoxy-2-benzofuranyl)-pyridin hydrogeneres ganske analogt med fremgangsmåden beskrevet i eksempel 2, hvorved man får 4-(7-methoxy-2-benzofuranyl)-piperidin, der analogt med fremgangsmåden beskrevet i eksempel 2 overføres til sit hydrochlorid med smp. 174°C.

- Ligeledes analogt med eksempel 2 får man ved hydrogenering af 12,5 g 4-(5,6-dimethoxy-2-benzofuranyl)-pyridin 4-(5,6-dimethoxy-2-benzofuranyl)-piperidin med smp. 95-98°C og dets hydrochlorid med smp. 227-229°C.

Det som udgangsstof anvendte 4-(7-methoxy-2-benzofuranyl)-pyridin kan fremstilles på følgende måde:

- a) 106,5 g ortho-vanilin, 116 g 4-(chlormethyl)-pyridin-hydrochlorid, 420 g natriumcarbonat og 2 g natriumiodid opvarmes i 1000 ml dimethylformamid i 15 timer til 90-95°C. Herpå filtreres blandingen, og filterkagen vaskes efter med 1 liter chloroform. De forenede filtrater inddampes i vakuum, og remanensen opløses i 1 liter chloroform. Den

organiske fase vaskes først med 500 ml 2 N natriumhydroxidopløsning og så med 1 liter vand, tørres over natriumsulfat, filtreres og inddampes. Inddampningsresten er en blanding af 4-(7-methoxy-2-benzofuranyl)-pyridin og 2-[(4-pyridyl)-methoxy]-3-methoxybenzaldehyd og videreforarbejdes uden rensning.

b) 140 g af den ifølge a) opnåede blanding opvarmes under nitrogen i 4 minutter til 250°C . Efter afkøling opløses remanensen i lidt methylenchlorid og kromatograferes over 2000 g aluminiumoxid (aktivitet II, neutralt). Den første, med 4 liter methylenchlorid eluerede fraktion er 4-(7-methoxy-2-benzofuranyl)-pyridin. Forbindelsen smelter efter omkrystallisation af ether ved $138-141^{\circ}\text{C}$. Det med en opløsning af hydrogenchlorid i ethylacetat fremstillede hydrochlorid smelter ved $240-242^{\circ}\text{C}$.

Analogt med a) får man ud fra 127,5 g 4,5-dimethoxysalicylaldehyd en rå blanding af 2-[(4-pyridyl)-methoxy]-4,5-dimethoxybenzaldehyd og dets ringslutningsprodukt.

Denne blanding overføres analogt med b) fuldstændigt til 4-(5,6-dimethoxy-2-benzofuranyl)-pyridin med smp. $129-133^{\circ}\text{C}$, hydrochlorid smp. $241-242^{\circ}\text{C}$.

Eksempel 4

20 g 4-(5-methyl-2-benzofuranyl)-pyridin opløses i 350 ml ethanol og hydrogeneres i nærværelse af et ækvivalent hydrogenchlorid og 4 g palladium-kul (5%'s) ved en temperatur på $70-80^{\circ}\text{C}$ og et begyndelsestryk på 80 bar. Efter 15 timer er den teoretiske mængde hydrogen optaget. Hydrogeneringen afbrydes, katalysatoren filtreres fra, og filtratet inddampes i vakuum. Remanensen opløses i 500 ml 10%'s vandig methansulfonsyreopløsning, og den sure opløsning ekstraheres med ether. Herpå indstilles den vandige opløsning ved tilsætning af 30%'s natriumhydroxidopløsning på pH-værdien 12 og ekstraheres med 1 liter chloroform. Chloroformopløsningen tørres med natriumsulfat, filtreres

og inddampes. Remanensen destillerer fraktioneret i højvakuum. Den ved 120-125°C og 0,1 mm Hg destillerende fraktion er 4-(5-methyl-2-benzofuranyl)-piperidin, der efter omkrystallisation af pentan smelter ved 51-53°C. Det deraf med en opløsning af hydrogenchlorid i ethylacetat fremstillede hydrochlorid smelter ved 158-161°C.

Det som udgangsstof anvendte 4-(5-methyl-2-benzofuranyl)-pyridin kan fremstilles på følgende måde:

- a) 173,8 g 5-methylsalicylaldehyd, 210 g 4-(chlormethyl)-pyridin-hydrochlorid, 620 g kaliumcarbonat og 7 g kaliumiodid opvarmes i 1000 ml dimethylformamid under omrøring i 20 timer til 80-90°C. Herefter filtreres opløsningen, og filterkagen inddampes med 500 ml dimethylformamid i vakuum, og inddampningsresten opløses i 1 liter chloroform. Den organiske fase vaskes først med 1 liter 1 N natriumhydroxidopløsning og så med 1 liter vand, tørres over natriumsulfat, filtreres og inddampes. Den tilbageblevne olie er en blanding af 2-[(4-pyridyl)-methoxy]-5-methyl-benzaldehyd og 4-(5-methyl-2-benzofuranyl)-pyridin og destilleres i højvakuum. Den ved 170-190°C og 0,1 mm Hg destillerende fraktion opløses til yderligere rensning i lidt methylenchlorid og kromatograferes over 3 kg aluminiumoxid (aktivitet II, neutralt). Den første, med 4 liter methylenchlorid eluerede fraktion er 4-(5-methyl-2-benzofuranyl)-pyridin. Forbindelsen smelter ved omkrystallisation af pentan ved 160-162°C.

Eksempel 5

- 15,0 g 1-methyl-4-(5-chlor-2-benzofuranyl)-piperidin opløses i 150 ml toluen, og der tilsættes 40,0 g chlormyresyreethylester. Opløsningen opvarmes i 15 timer under omrøring til kogning, hvor man i den første time til hurtig fjernelse af det frigjorte methylenchlorid afdestillerer en ringe del af toluenet og herefter sørger for fuldstændigt tilbageløb af toluenet. Herefter afkøles opløsningen til 20°C, filtreres, og filterremanensen vaskes efter med 800 ml toluen. De forenede filtrater vaskes i rækkefølge med

500 ml vand, 1 liter af en 10%'s opløsning af methansulfonsyre i vand, 1 liter vand, 500 ml 2 N natriumhydroxidopløsning og 500 ml vand, tørres over natriumsulfat, filtreres og inddampes. Den tilbageblevne, rå 4-(5-chlor-2-benzofuranyl)-1-piperidincarboxylsyre-ethylester videreforarbejdes uden rensning.

11,5 g 4-(5-chlor-2-benzofuranyl)-1-piperidincarboxylsyre-ethylester opløses i 75 ml ethylenglycol. Efter tilsætning af 50 ml af en 50%'s vandig kaliumhydroxidopløsning opvarmes den dannede, uklare opløsning under kraftig omrøring i 15 timer til 160°C. Herefter afkøles reaktionsopløsningen til 20°C og ekstraheres to gange, hver gang med 500 ml ethylacetat. De organiske faser vaskes 5 gange, hver gang med 1 liter vand, tørres over natriumsulfat, filtreres og inddampes. Remanensen opløses i 300 ml af en 10%'s opløsning af methansulfonsyre i vand, og den sure opløsning ekstraheres med ether. Herefter indstilles den vandige opløsning ved tilsætning af 10%'s natriumhydroxidopløsning på pH-værdien 12 og ekstraheres med 1 liter chloroform. Chloroformopløsningen tørres med natriumsulfat, filtreres og inddampes, hvorved fås det rå 4-(5-chlor-2-benzofuranyl)-piperidin. Efter omkrystallisation af hexan smelter den frie base ved 77-78°C. Hydrochloridet fremstilles med hydrogenchlorid i ethylacetat og omkrystalliseres af ethylacetat, hvorpå det smelter ved 252-254°C.

På lignende måde får man ud fra 17,7 g 1-methyl-4-(5-brom-2-benzofuranyl)-piperidin 4-(5-brom-2-benzofuranyl)-piperidin og deraf dets hydrochlorid med smp. 268°C.

Udgangsstofferne kan fremstilles som følger:

30 a) 210 g 5-chlorsalicylaldehyd, 220 g 4-(chlormethyl)-pyridin-hydrochlorid, 750 g kaliumcarbonat og 3,3 g kaliumiodid opvarmes i 2 liter dimethylformamid under omrøring i 20 timer til 80°C. Herefter filtreres opløsningen, og filterremanensen vaskes efter med 1 liter chloroform. De forenede filtrater inddampes i vakuum, og inddampnings-

resten opløses i 1 liter chloroform. Den organiske fase vaskes først 2 gange, hver gang med 1 liter 2 N natriumhydroxidopløsning og derpå med 1 liter vand, tørres over natriumsulfat, filtreres og inddampes. Det tilbageblevne, 5 rå 2-[(4-pyridyl)-methoxy]-5-chlorbenzaldehyd videreføres arbejdes uden rensning.

b) 272 g 2-[(4-pyridyl)-methoxy]-5-chlorbenzaldehyd opvarmes i 30 minutter under nitrogen til 300°C. Efter afkøling opløses remanensen i lidt methylenchlorid og kromatograferes på 2 kg aluminiumoxid (aktivitet II, neutralt). Den 10 første, med 5 liter methylenchlorid eluerede fraktion er 4-(5-chlor-2-benzofuranyl)-pyridin. Forbindelsen smelter efter omkrystallisation af ethanol ved 132-133°C. Det deraf med en opløsning af hydrogenchlorid i ethylacetat fremstillede 15 hydrochlorid smelter efter omkrystallisation af ethylacetat ved 265°C.

c) 142 g 4-(5-chlor-2-benzofuranyl)-pyridin opløses i 450 ml methanol og omrøres med 300 ml methyliodid i 15 timer ved 40-45°C. Herpå afkøles opløsningen til 0°C, og 20 det udskilte salt filtreres fra. Filterkagen vaskes efter med 500 ml isopropanol. Efter omkrystallisation af isopropanol smelter 1-methyl-4-(5-chlor-2-benzofuranyl)-pyridinium-iodid ved 258-260°C.

d) Til en opløsning af 70 g 1-methyl-4-(5-chlor-2-benzofuranyl)-pyridinium-iodid i 500 ml methanol dryppes under 25 omrøring og udvendig køling en opløsning af 70 g natriumborhydrid i 150 ml vand således, at reaktionstemperaturen ikke stiger over 35°C. Derpå omrøres opløsningen i 20 timer ved stuetemperatur. Herpå afdampes methanolet i vakuum, 30 den tilbageblevne vandige fase ekstraheres 2 gange, hver gang med 500 ml chloroform, chloroformopløsningen tørres over natriumsulfat, filtreres og inddampes. Det opnåede 1-methyl-4-(5-chlor-2-benzofuranyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin omkrystalliseres af hexan og smelter så ved 35 108-118°C. Det deraf med en opløsning af hydrogenchlorid i ethylacetat fremstillede hydrochlorid smelter efter omkrystallisation af ethylacetat ved 266°C.

- e) 112 g 1-methyl-4-(5-chlor-2-benzofuranyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin opløses i 2,3 liter methanol og hydrogeneres i nærværelse af 11 g platinoxid ved en temperatur på 20-30°C og under normaltryk. Efter 9 timer er 9,87 liter hydrogen optaget, hvad der nøjagtigt svarer til optagelse af den teoretiske mængde hydrogen. Hydrogeneringen afbrydes, katalysatoren filtreres fra, og filtratet indampes i vakuum. Remanensen opløses i lidt chloroform og kromatograferes på 600 g aluminiumoxid (aktivitet II, neutralt). Den første, med 2 liter chloroform eluerede fraktion er 1-methyl-4-(5-chlor-2-benzofuranyl)-piperidin. Dette smelter efter omkrystallisation af hexan ved 107°C. Det af en opløsning af basen med en opløsning af hydrogenchlorid i ethylacetat fremstillede hydrochlorid smelter ved 260°C.
- 15 Analogt med a) får man under anvendelse af 269 g 5-bromsalicylaldehyd det rå 2-[(4-pyridyl)-methoxy]-5-bromsalicylaldehyd og ud fra 320 g af dette råprodukt analogt med b) 4-(5-brom-2-benzofuranyl)-pyridin med smp. 156-158°C, analogt med c) ud fra 168 g 4-(5-brom-2-benzofuranyl)-pyridin 1-methyl-4-(5-brom-2-benzofuranyl)-pyridinium-iodid med smp. 266-270°C, analogt med d) ud fra 78,2 g 1-methyl-4-(5-brom-2-benzofuranyl)-pyridinium-iodid 1-methyl-4-(5-brom-2-benzofuranyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin med smp. 129°C og endelig analogt med e) ud fra 132 g 1-methyl-4-(5-brom-2-benzofuranyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin 1-methyl-4-(5-brom-2-benzofuranyl)-piperidin med smp. 116-119°C og dets hydrochlorid med smp. 272-275°C.

Eksempel 6

- 12,0 g 1-methyl-4-(naphtho[2,1-b]furan-2-yl)-piperidin opløses i 150 ml toluen, og der tildryppes langsomt 40,0 g chlormyresyreethylester under en stærk nitrogenstrøm til hurtigere fjernelse af det frigjorte methylchlorid. Herefter koges opløsningen i 20 timer under tilbagesvaling, afkøles, filtreres, og filterremanensen vaskes efter med 500 ml toluen. De forenede filtrater vaskes i rækkefølge med 500 ml vand, 1 liter af en 10% opløsning af methansulfonsyre i vand, 500 ml vand, 500 ml 2 N natriumhydroxid-

opløsning og 500 ml vand, tørres over natriumsulfat, filtreres og indampes. Det tilbageblevne 4-(naphtho[2,1-b]-furan-2-yl)-1-piperidincarboxylsyreethylester smelter efter omkrystallisation af pentan ved 89-92°C.

- 5 7,8 g 4-(naphtho[2,1-b]furan-2-yl)-1-piperidincarboxylsyre-ethylester opløses i 60 ml ethylenglycol. Efter tilsætning af 40 ml af en 50%'s vandig kaliumhydroxidopløsning opvarmes den dannede, uklare opløsning under kraftig omrøring i 15 timer til 160°C. Herefter afkøles reaktions-
- 10 opløsningen til 20°C og ekstraheres 2 gange, hver gang med 500 ml ethylacetat. De organiske faser vaskes 5 gange, hver gang med 1 liter vand, tørres over natriumsulfat, filtreres og indampes. Residualen opløses i 400 ml 2 N saltsyre, og den sure opløsning ekstraheres med toluen. Herefter ind-
- 15 stilles den vandige opløsning ved tilsætning af 10%'s natriumhydroxidopløsning på pH-værdien 12 og ekstraheres med 1 liter chloroform. Chloroformopløsningen tørres med natriumsulfat, filtreres og indampes, hvorved fås det rå 4-(naphtho[2,1-b]furan-2-yl)-piperidin. Hydrochloridet frem-
- 20 stilles med hydrogenchlorid i ethylacetat og omkrystalliseres af ethylacetat, hvorpå det smelter ved 225°C.

Eksempel 7

- 88,8 g 1-benzyl-4-(2-benzofuranyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin opløses i 900 ml methanol og hydrogeneres i nærværel-
- 25 se af 9,0 g palladium-kul (5% Pd) ved en temperatur på mellem 30 og 40°C og under normaltryk. Efter 22 timer er der optaget 12,2 liter hydrogen, hvad der nøjagtigt svarer til det teoretiske hydrogenforbrug for 2 ækvivalenter. Hydrogeneringen afbrydes, katalysatoren filtreres fra,
- 30 og filtratet indampes i vakuum. Residualen destilleres fraktioneret i højvakuum. Den ved 108-110°C og 0,06 mm Hg destillerende fraktion er 4-(2-benzofuranyl)-piperidin, identisk med den i eksempel 1 beskrevne forbindelse.

Udgangsstoffet kan fremstilles på følgende måde:

- a) 99 g 4-(2-benzofuranyl)-pyridin (jfr. eksempel 1b) opløses i 1600 ml methanol og koges med 120 g benzylbromid i 15 timer under tilbagesvaling. Herepå afkøles opløsningen til 20°C, omrøres med 50 g aktivt kul i 10 minutter og 5 filtreres over rensed diatoméjord. Filtratet inddampes i vakuum, og indampningsresten omkrystalliseres af acetone. Det opnåede 1-benzyl-4-(2-benzofuranyl)-pyridinium-bromid smelter ved 213-215°C.
- b) Til en opløsning af 75 g 1-benzyl-4-(2-benzofuranyl)-pyridinium-bromid i 500 ml methanol dryppes under omrøring og ydre køling en opløsning af 75 g natriumborhydrid i 150 ml vand således, at reaktionstemperaturen ikke stiger over 35°C. Herepå omrøres i endnu 20 timer ved stuetemperatur. Herepå afdampes methanolet i vakuum, den tilbageblevne 15 vandige fase ekstraheres 2 gange, hver gang med 500 ml chloroform, chloroformopløsningen tørres over natriumsulfat, filtreres og inddampes. Det således opnåede 1-benzyl-4-(2-benzofuranyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin smelter efter omkrystallisation af diethylether ved 138°C. 20 Det deraf med en opløsning af hydrogenchlorid i methyletacetat fremstillede hydrochlorid smelter efter omkrystallisation af acetone-isopropanol ved 237-238°C.

Eksempel 8

- 43 g 1-methyl-4-(5,6-dimethyl-2-benzofuranyl)-piperidin 25 opløses i 800 ml toluen, og der tilsættes 80 g chlormyresyreethylester. Opløsningen opvarmes i 15 timer under omrøring til kogning, hvorved man i den første time til hurtigere fjernelse af det frigjorte methylchlorid afdestillerer en mindre del af toluenet og herepå sørger for fuldstændigt tilbageløb af toluenet. Herepå afkøles opløsningen 30 til 20°C, filtreres, og filterremanensen vaskes efter med 100 ml toluen. De forenede filtrater vaskes i rækkefølge med 500 ml vand, 1000 ml af en 10% opløsning af methansulfonsyre i vand, 1000 ml vand, 500 ml 2 N vandig natriumhydroxidopløsning og 500 ml vand, tørres over natriumsulfat, filtreres og inddampes. Den tilbageblevne, rå 4-(5,6-dimethyl-2-benzofuranyl)-1-piperidincarboxylsyreethylester 35 smelter efter omkrystallisation af pentan ved 96-97°C.

36,5 g 4-(5,6-dimethyl-2-benzofuranyl)-1-piperidincarboxylsyre-ethylester opløses i 150 ml ethylenglycol. Efter tilsætning af 70 g fast natriumhydroxid opvarmes den uklare opløsning under kraftig omrøring i 15 timer til 160°C. Herpå afkøles reaktionsopløsningen til 20°C og ekstraheres 2 gange, hver gang med 500 ml ethylacetat. De organiske faser vaskes 5 gange, hver gang med 1 liter vand, tørres over natriumsulfat, filtreres og inddampes. Remanensen opløses i 300 ml af en 10%'s opløsning af methansulfonsyre i vand, og den sure opløsning ekstraheres med ether. Herpå indstilles den vandige opløsning ved tilsætning af 10%'s natriumhydroxidopløsning på pH-værdien 12 og ekstraheres med 1 liter chloroform. Chloroformopløsningen tørres med natriumsulfat, filtreres og inddampes, hvorved fås det rå 4-(5,6-dimethyl-2-benzofuranyl)-piperidin. Hydrochloridet fremstilles med hydrogenchlorid i ethylacetat og omkrystalliseres af methanol-ethylacetat, hvorpå det fås som hydrat, der smelter ved 230-233°C.

Analogt får man

20 ud fra 43 g 1-methyl-4-(4,7-dimethyl-2-benzofuranyl)-piperidin den rå 4-(4,7-dimethyl-2-benzofuranyl)-1-piperidincarboxylsyre-ethylester og deraf 4-(4,7-dimethyl-2-benzofuranyl)-piperidin og dets hydrochlorid med smp. 266°C,

ud fra 43 g 1-methyl-4-(5,7-dimethyl-2-benzofuranyl)-piperidin den rå 4-(5,7-dimethyl-2-benzofuranyl)-1-piperidin-carboxylsyre-ethylester og deraf 4-(5,7-dimethyl-2-benzofuranyl)-piperidin og dets hydrochlorid med smp. 215-218°C, og

30 ud fra 45 g 1-methyl-4-[5,6-(trimethylen)-2-benzofuranyl]-piperidin den rå 4-[5,6-(trimethylen)-2-benzofuranyl]-1-piperidincarboxylsyre-ethylester og deraf 4-[5,6-(trimethylen)-2-benzofuranyl]-piperidin og dets hydrochlorid med smp. 229-230°C.

Eksempel 9

På lignende måde som i eksempel 5 får man ud fra 17,8 g 1-methyl-4-(5-cyclohexyl-2-benzofuranyl)-piperidin 4-(5-cyclohexyl-2-benzofuranyl)-piperidin, hvis hydrochlorid smelter ved 223°C.

Udgangsstoffet kan fremstilles som følger:

- a) Til en opløsning af 60 g 1-methyl-4-(5-brom-2-benzofuranyl)-piperidin (jfr. eksempel 5) i 300 ml diethylether dryppes ved -5°C 480 ml af en 1,35 N opløsning af n-butyl-lithium i absolut diethylether i løbet af 30 minutter. Under tildrypningen holdes reaktionstemperaturen ved ydre køling mellem -5 og 0°C. Herefter omrøres opløsningen i endnu 90 minutter ved 5 til 10°C. Herefter tildryppes en opløsning af 85 ml cyclohexanon i 100 ml absolut diethylether i løbet af 30 minutter, hvorved reaktionstemperaturen ved ydre køling holdes på 0 til 5°C. Reaktionsopløsningen omrøres derpå i 15 timer ved stuetemperatur og hældes så under omrøring på 300 g is, og den vandige fase ekstraheres 3 gange, hver gang med 500 ml ethylacetat. De forenede organiske ekstrakter tørres over natriumsulfat, filtreres og indampes. Residualen opløses i 300 ml 2 N saltsyre, og den sure opløsning vaskes med ether. Herefter indstilles den vandige opløsning ved tilsætning af 10% s natriumhydroxidopløsning på pH-værdien 12 og ekstraheres med 1000 ml chloroform. Chloroformopløsningen tørres med natriumsulfat, filtreres og indampes, hvorved fås det rå 1-methyl-4-[5-(1-hydroxycyclohexyl)-2-benzofuranyl]-piperidin. Efter omkrystallisation af cyclohexan smelter den frie base ved 155-157°C. Hydrochloridet fremstilles med hydrogenchlorid i ethylacetat og omkrystalliseres af acetone, hvorpå det smelter ved 226-229°C.

- 20 g 1-methyl-4-[5-(1-hydroxycyclohexyl)-2-benzofuranyl]-piperidin koges i 60 ml iseddike og 15 ml saltsyre i 48 timer under tilbagesvaling. Reaktionsopløsningen afkøles til stuetemperatur og indampes i vakuum. Inddampningsresten suspenderes i 1000 ml chloroform og vaskes med 2 N

- natriumhydroxidopløsning. Den organiske fase tørres over natriumsulfat, filtreres og kromatograferes på 700 g aluminiumoxid (aktivitet II, neutralt). De første, med 3000 ml chloroform eluerede fraktioner giver efter inddampning
- 5 det rå 1-methyl-4-[5-(1-cyclohexenyl)-2-benzofuranyl]-piperidin. Forbindelsen smelter efter omkrystallisation af hexan ved 81-85°C. Det med en opløsning af hydrogenchlorid i ethylacetat fremstillede hydrochlorid smelter efter omkrystallisation af ethylacetat ved 227-229°C.
- 10 2,0 g 1-methyl-4-[5-(1-cyclohexenyl)-2-benzofuranyl]-piperidin opløses i 30 ml methanol og hydrogeneres i nærværelse af 0,2 g palladium-kul-katalysator (5% Pd) ved en temperatur på 20-25°C og under normaltryk. Efter 3 timer afbrydes hydrogeneringen ved 100%'s hydrogenoptagelse, katalysatoren
- 15 filtreres fra, og filtratet inddampes i vakuum. Det tilbageblevne 1-methyl-4-(5-cyclohexenyl-2-benzofuranyl)-piperidin smelter efter omkrystallisation af hexan ved 89-90°C. Det med en opløsning af hydrogenchlorid i ethylacetat fremstillede hydrochlorid smelter efter omkrystallisation af
- 20 ethylacetat ved 238-240°C.

Eksempel 10

- 11,2 g 1-methyl-3-(2-benzofuranyl)-piperidin opløses i 100 ml toluen, og der tilsættes 22,5 g chlormyresyre-ethylester. Opløsningen opvarmes i 15 timer under omrøring til kogning,
- 25 hvorved man i den første time til hurtigere fjernelse af det frigjorte methylchlorid afdestillerer en mindre del af toluenet og herpå sørger for fuldstændigt tilbageløb af toluenet. Herpå afkøles opløsningen til 70°C, filtreres, og filterremanensen vaskes efter med 500 ml toluen. De forene-
- 30 de filtrater vaskes i rækkefølge med 500 ml vand, 1 liter af en 10%'s vandig methansulfonsyreopløsning, 1 liter vand, 500 ml 2 N natriumhydroxidopløsning og 500 ml vand, tørres over natriumsulfat, filtreres og inddampes. Den tilbageblevne rå 3-(2-benzofuranyl)-1-piperidincarboxylsyre-ethyl-
- 35 ester videreforarbejdes uden rensning.

12,2 g 3-(2-benzofuranyl)-1-piperidincarboxylsyre-ethyl-
ester opløses i 150 ml ethylenglycol. Efter tilsætning af
50 g fast natriumhydroxid opvarmes den dannede, uklare op-
løsning under kraftig omrøring i 15 timer til 160°C. Herpå
5 afkøles reaktionsopløsningen til 20°C og ekstraheres 2 gan-
ge, hver gang med 500 ml toluen. De organiske faser vaskes
5 gange, hver gang med 1 liter vand, tørres over natrium-
sulfat, filtreres og inddampes. Remanensen opløses i 300 ml
af en 10%'s opløsning af methansulfonsyre i vand, og den
10 sure opløsning ekstraheres med ether. Herpå indstilles
den vandige opløsning ved tilsætning af 10%'s natriumhydr-
oxidopløsning på pH-værdien 12 og ekstraheres med 1 liter
chloroform. Chloroformopløsningen tørres med natriumsulfat,
filtreres og inddampes. Inddampningsresten destilleres i
15 højvakuum (kortvejsdestillation), hvorved 3-(2-benzofuranyl)-
piperidin går over under 0,2 mm Hg-tryk ved 160-166°C. Af
denne base fremstilles hydrochloridet med hydrogenchlorid
i ethylacetat, det omkrystalliseres af ethylacetat, hvorpå
det smelter ved 216-218°C.

20 Udgangsstoffet kan fremstilles på følgende måde:

a) 40 g 3-(2-benzofuranyl)-pyridin (Chim.Ther. 6, 159-166
(1971)) opløses i 300 ml methanol og omrøres med 100 ml
methyliodid i 15 timer ved 40-45°C. Herpå afkøles opløs-
ningen til 0 til -5°C, og det udskilte salt filtreres fra.
25 Filterkagen vaskes efter med 300 ml isopropanol. Efter
omkrystallisation af isopropanol smelter 1-methyl-3-(2-
benzofuranyl)-pyridinium-iodid ved 222°C.

b) Til en opløsning af 56,0 g 1-methyl-3-(2-benzofuranyl)-
pyridinium-iodid i 600 ml methanol dryppes under omrøring
30 og ydre køling en opløsning af 50 g natriumborhydrid i 100
ml vand således, at reaktionstemperaturen ikke stiger over
35°C. Derpå omrøres opløsningen i 15 timer, og der til-
dryppes atter en opløsning af 50 g natriumborhydrid i 100
ml vand således, at reaktionstemperaturen ikke stiger over
35°C. Herpå afdampes methanolet i vakuum, den tilbageblevne
35 vandige fase ekstraheres 2 gange, hver gang med 300 ml

chloroform, chloroformopløsningen tørres over natriumsulfat, filtreres og inddampes. Det opnåede 1-methyl-3-(2-benzofuranyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin omkrystalliseres af diisopropylether og smelter ved 63°C. Det deraf med en opløsning af hydrogenchlorid i ethylacetat fremstillede hydrochlorid smelter efter omkrystallisation af ethylacetat ved 244-246°C.

c) 20,2 g 1-methyl-3-(2-benzofuranyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin opløses i 300 ml methanol og hydrogeneres i nærværelse af 6 g palladium-kul-katalysator (5% Pd) ved en temperatur på mellem 40 og 50°C og under normaltryk. Efter 44 timer er der optaget 2,1 liter hydrogen, hvad der nøjagtigt svarer til det teoretiske hydrogenforbrug. Hydrogeneringen afbrydes, katalysatoren filtreres fra, og filtratet inddampes i vakuum. Inddampningsresten destilleres fraktioneret i højvakuum. Den ved 108-110°C og 0,09 mm Hg destillerende fraktion er 1-methyl-3-(2-benzofuranyl)-piperidin. Det af en opløsning af basen med en opløsning af hydrogenchlorid i ethylacetat fremstillede hydrochlorid smelter ved 193-195°C.

Eksempel 11

17,4 g 2-(2-benzofuranyl)-pyridin opløses i 180 ml methanol og hydrogeneres i nærværelse af 1,8 g palladium-kul (5%'s) ved en temperatur på 40-50°C og et begyndelsestryk på 3 bar (Paar-apparatur). Efter 26 timer er 5,06 liter hydrogen optaget. Hydrogeneringen afbrydes, katalysatoren filtreres fra, og filtratet inddampes i vakuum. Inddampningsresten opløses i 400 ml 2 N saltsyre, og den sure opløsning ekstraheres med ether. Herefter indstilles den vandige fase ved tilsætning af 10%'s natriumhydroxidopløsning på pH-værdien 12 og ekstraheres med 1 liter chloroform. Chloroformopløsningen tørres med natriumsulfat, filtreres og inddampes, og remanensen destilleres fraktioneret i højvakuum. Den ved 112-116°C under 0,15 mm Hg-tryk destillerende fraktion er 2-(2-benzofuranyl)-piperidin. Det deraf med en opløsning af hydrogenchlorid i ethylacetat fremstillede hydrochlorid smelter efter omkrystallisation af acetone ved 222-225°C.

Udgangsstoffet kan fremstilles på følgende måde:

- a) 12,2 g salicylaldehyd og 16,4 g 2-(chlormethyl)-pyridin-hydrochlorid koges efter tilsætning af 55,2 g kaliumcarbonat og 0,2 g kaliumiodid i 200 ml isopropanol under
5 god omrøring i 12 timer under tilbagesvaling. Den varme reaktionsblanding filtreres og inddampes i vakuum. Remanensen opløses i 100 ml chloroform, og opløsningen ekstraheres med 2 N natriumhydroxidopløsning og så med vand. Derpå tørrer man chloroformopløsningen over vandfrit natrium-
10 sulfat og inddamper den i vakuum. Den tilbageblevne olie opløses i benzen og filtreres gennem 200 g aluminiumoxid (2% vand). Filtraterne inddampes, og remanensen destilleres i højvakuum. Man får 2-(2-pyridylmethoxy)-benzaldehyd som en farveløs, viskos olie med kp. 135-164°C/0,04 mm Hg,
15 efter størkning smelter det ved 69-71°C. Dette stof opvarmes i 30 minutter under nitrogenstmosfære til 300°C, hvorpå det efter afkøling opløses i methylenchlorid. Opløsningen filtreres gennem aluminiumoxid (2% vand). Af filtratet får man 2-(2-benzofuranyl)-pyridin i gullige krystaller med
20 smp. 86-87°C (af isopropanol).

Eksempel 12

- 9,35 g (0,04 mol) 1-methyl-4-(5-fluor-2-benzofuranyl)-piperidin opløses i 170 ml toluen. 20,7 g chlormyresyreethylester
25 tildryppes langsomt under en kraftig nitrogenstrøm til hurtig fjernelse af det frigjorte methylchlorid. Derefter omrøres opløsningen i 20 timer ved 60°C, afkøles og sugefiltreres, og filterremanensen eftervaskes med 241 ml toluen. De samlede filtrater vaskes med 250 ml vand, 250 ml af en
30 olieagtig opløsning af methansulfonsyre i vand, 251 ml vand, 251 ml 2 N natriumhydroxidopløsning og 500 ml vand i den angivne orden, tørres over natriumsulfat, filtreres og inddampes. Den tilbageblivende 4-(5-fluor-2-benzofuranyl)-1-piperidincarboxylsyre-ethylester er en olie, der tyndtlags-
35 kromatografisk er ren og uden yderligere rensning kan videreforarbejdes.

- 5,9 g (ca. 0,02 mol) 4-(5-fluor-2-benzofuranyl)-1-piperidincarboxylsyreethylester opløses i 65 ml ethylenglycol. Efter tilsætning af 19,4 g 86%'s kaliumhydroxidopløsning opvarmes den dannede uklare opløsning under stærk omrøring i 18 timer ved 160°C. Derefter afkøles reaktionsopløsningen til 100°C, fortyndes med 65 ml toluen og afkøles til 20°C. De organiske faser ekstraheres først 2 gange med 1 liter vand pr. gang og derefter 4 gange med 200 ml af en 10°C varm opløsning af methansulfonsyre i vand pr. gang. Der efter indstilles den methansulfonsure opløsnings pH på 12 ved tilsætning af 30%'s natriumhydroxidopløsning, og der ekstraheres med 1 liter chloroform. Chloroformopløsningen tørres med natriumsulfat, filtreres og indampes, hvorved fås rå 4-(5-fluor-2-benzofuranyl)-piperidin. Basen "kort-vejs"-destilleres under højvakuum. Den ved 190-200°C under 0,05 mm Hg destillerende fraktion er 4-(5-fluor-2-benzofuranyl)-piperidin. Hydrochloridet fremstilles ved hjælp af hydrogenchlorid i ethylacetat og omkrystalliseres fra ethylacetat, hvorefter det smelter ved 235-237°C.
- 20 På lignende måde får man ud fra 10,0 g 1-methyl-4-(6-chlor-2-benzofuranyl)-piperidin 4-(6-chlor-2-benzofuranyl)-piperidin, hvis hydrochlorid smelter ved 237°C, ud fra 9,2 g 1-methyl-4-(6-methyl-2-benzofuranyl)-piperidin 4-(6-methyl-2-benzofuranyl)-piperidin, hvis hydrochlorid smelter ved 220°C, ud fra 9,8 g 1-methyl-4-(6-methoxy-2-benzofuranyl)-piperidin 4-(6-methoxy-2-benzofuranyl)-piperidin, hvis hydrochlorid smelter ved 208°C, ud fra 10,6 g 1-methyl-4-(5-chlor-6-methyl-2-benzofuranyl)-piperidin 4-(5-chlor-6-methyl-2-benzofuranyl)-piperidin, hvis hydrochlorid smelter ved 190°C.

Udgangsstofferne kan fremstilles på følgende måde:

- a) 16,8 g (0,12 mol) 5-fluorsalicylaldehyd, 27,8 g (0,17 mol) 4-(chlor-methyl)-pyridin-hydrochlorid, 105 g kaliumcarbonat og 3,0 g kaliumiodid opvarmes i 160 ml dimethylformamid under nitrogen i 20 timer ved 150°C under omrøring.

Derefter afkøles reaktionsblandingen til 120°C, og der suges-filtreres ved denne temperatur. Filterremanensen opvarmes sammen med 200 ml dimethylformamid og eftervaskes med dimethylformamid. De forenede filtrater inddampes under vakuum, og remanensen befries derefter ved opvarmning i 2 timer under højvakuum til 80°C for de flygtige dele. Remanensen opløses i lidt methylenchlorid, og opløsningen kromatograferes på 800 g aluminiumoxid (aktivitet II, neutralt). Den første med 2 liter methylenchlorid eluerede fraktion er 4-(5-fluor-2-benzofuranyl)-pyridin, som efter omkrystallisation fra 2-propanol smelter ved 100-102°C.

På lignende måde får man under anvendelse af 18,9 g 4-chlorsalicylaldehyd 4-(6-chlor-2-benzofuranyl)-pyridin, hvis hydrochlorid smelter ved 225-230°C, af 16,3 g 4-methylsalicylaldehyd 4-(6-methyl-2-benzofuranyl)-pyridin med smp. 143-144°C (fra cyclohexan), af 18,2 g 4-methoxysalicylaldehyd 4-(6-methoxy-2-benzofuranyl)-pyridin, hvis hydrochlorid smelter ved 240°C, af 20,5 g 4-methyl-5-chlorsalicylaldehyd 4-(5-chlor-6-methyl-2-benzofuranyl)-pyridin (råprodukt).

b) 18,5 g (0,087 mol) 4-(5-fluor-2-benzofuranyl)-pyridin opløses i 170 ml methanol, og der omrøres sammen med 57 ml methyliodid i 15 timer ved 40-45°C. Derefter afkøles opløsningen til -10°C, og det udskilte salt frafiltreres under sugning. Filterremanensen eftervaskes med 100 ml koldt 2-propanol. Det således opnåede 1-methyl-4-(5-fluor-2-benzofuranyl)-pyridinium-iodid kan direkte videreforarbejdes.

På lignende måde får man ud fra 20,0 g 4-(6-chlor-2-benzofuranyl)-pyridin 1-methyl-4-(6-chlor-2-benzofuranyl)-pyridiniumiodid, ud fra 18,2 g 4-(6-methyl-2-benzofuranyl)-pyridin 1-methyl-4-(6-methyl-2-benzofuranyl)-pyridiniumiodid, ud fra 19,6 g 4-(6-methoxy-2-benzofuranyl)-pyridin 1-methyl-4-(6-methoxy-2-benzofuranyl)-pyridiniumiodid, ud fra 21,3 g 4-(5-chlor-6-methyl-2-benzofuranyl)-pyridin 1-methyl-4-(5-chlor-6-methyl-2-benzofuranyl)-pyridinium-iodid.

- c) Til en opløsning af 24,8 g (0,07 mol) 1-methyl-4-(5-fluor-2-benzofuranyl)-pyridiniumiodid i 200 ml methanol dryppes under omrøring og ydre afkøling en opløsning af 23,2 g natriumborhydrid i 60 ml vand således, at reaktions-
5 temperaturen ikke overstiger 35°C. Derefter omrøres opløsningen i 20 timer ved stuetemperatur. Methanolet afdampes under vakuum, den tilbageblivende vandige fase ekstraheres 2 gange med 500 ml chloroform pr. gang, og chloroformopløsningen tørres over natriumsulfat, filtreres og indampes.
10 Remanensen "kortvejs"-destilleres under højvakuum. Den ved 170°C under 0,1 mm Hg destillerende fraktioner 1-methyl-4-(5-fluor-2-benzofuranyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin, der efter omkrystallisation fra hexan smelter ved 117 til 119°C. Det deraf ved hjælp af en opløsning af hydrogenchlorid i
15 ethylacetat fremstillede hydrochlorid smelter efter omkrystallisation fra methylethylketon ved 252°C.

- På lignende måde får man
ud fra 26,0 g 1-methyl-4-(6-chlor-2-benzofuranyl)-pyridiniumiodid 1-methyl-4-(6-chlor-2-benzofuranyl)-1,2,3,6-
20 tetrahydropyridin, hvis hydrochlorid smelter ved 281°C,
ud fra 24,6 g 1-methyl-4-(6-methyl-2-benzofuranyl)-pyridiniumiodid 1-methyl-4-(6-methyl-2-benzofuranyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin, hvis hydrochlorid smelter ved 264°C,
ud fra 25,7 g 1-methyl-4-(6-methoxy-2-benzofuranyl)-pyridiniumiodid 1-methyl-4-(6-methoxy-2-benzofuranyl)-1,2,3,6-
25 tetrahydropyridin, hvis hydrochlorid smelter ved 279°C, og
ud fra 27,0 g 1-methyl-4-(5-chlor-6-methyl-2-benzofuranyl)-pyridiniumiodid 1-methyl-4-(5-chlor-6-methyl-2-benzofuranyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin, hvis hydrochlorid smelter ved
30 262-263°C.

- d) 13,9 g (0,06 mol) 1-methyl-4-(5-fluor-2-benzofuranyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin opløses i 250 ml methanol og hydrogeneres i nærværelse af 0,7 g palladium-kul-katalysator (5% Pd) ved en temperatur på mellem 15 og 20°C under
35 normaltryk. Efter 17 timer er optaget 1,376 liter hydrogen, hvilket nøjagtigt svarer til det teoretiske hydrogenforbrug. Hydrogeneringen afbrydes, katalysatoren frafiltreres,

og filtratet inddampes under vakuum. Remanensen "kortvejs"-destilleres under højtvakuum. Den ved 150°C under 0,1 mm Hg destillerende fraktion er 1-methyl-4-(5-fluor-2-benzofuranyl)-piperidin, der efter omkrystallisation fra pentan smelter ved 75-76°C. Det af en opløsning af basen med en opløsning af hydrogenchlorid i ethylacetat fremstillede hydrochlorid smelter efter omkrystallisation fra ethylmethyleketon ved 228°C.

På lignende måde får man

- 10 ud fra 14,9 g 1-methyl-4-(6-chlor-2-benzofuranyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin 1-methyl-4-(6-chlor-2-benzofuranyl)-piperidin, hvis hydrochlorid smelter ved 295°C,
ud fra 13,6 g 1-methyl-4-(6-methyl-2-benzofuranyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin 1-methyl-4-(6-methyl-2-benzofuranyl)-
15 piperidin, hvis hydrochlorid smelter ved 222°C,
ud fra 14,6 g 1-methyl-4-(6-methoxy-2-benzofuranyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin 1-methyl-4-(6-methoxy-2-benzofuranyl)-piperidin, hvis hydrochlorid smelter ved 205°C, og
ud fra 15,7 g 1-methyl-4-(5-chlor-6-methyl-2-benzofuranyl)-
20 1,2,3,6-tetrahydropyridin 1-methyl-4-(5-chlor-6-methyl-2-benzofuranyl)-piperidin, hvis hydrochlorid smelter ved 224°C.

Eksempel 13

- 10,8 g 1-methyl-4-(2-benzofuranyl)-piperidin og 20,0 ml acetyl bromid opvarmes i en lukket beholder i 3 timer til
25 120°C, idet man 1 gang i timen fjerner det frigjorte methyl bromid. Derefter afdampes overskud af acetyl bromid. Remanensen opløses i ethylacetat, opløsningen vaskes 3 gange med 2 N saltsyre og derpå med vand, tørres over natriumsulfat og inddampes.
- 30 Det således fremstillede rå 1-acetyl-4-(2-benzofuranyl)-piperidin opløses i 60 ml ethylenglycol, der tilsættes 20 g fast natriumhydroxid, og blandingen opvarmes under kraftig omrøring i 15 timer til 160°C. Derpå afkøles reaktionsblandingen til stuetemperatur, hvorpå den ekstraheres med 2 gange 200 ml ethylacetat. De organiske faser
35 vaskes med 4 gange 500 ml vand, tørres over natriumsulfat

og inddampes. Remanensen destilleres i højvakuum. Fra den fraktion, som går over ved 122-129°C og 0,10 mm Hg, dannes 4-(2-benzofuranyl)-piperidin-hydrochlorid ved anvendelse af en opløsning af hydrogenchlorid i ethylacetat. Efter
5 omkrystallisation smelter dette hydrochlorid ved 228-230°C.

Eksempel 14

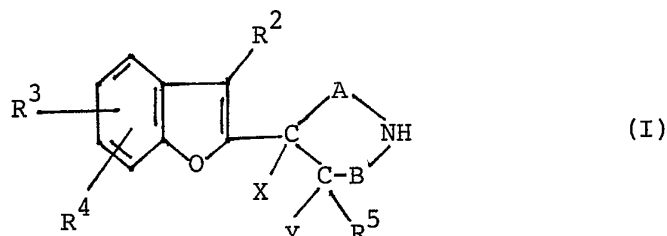
29,1 g 1-benzyl-4-(2-benzofuranyl)-piperidin hydrogeneres i 300 ml methanol i nærværelse af 3,0 g palladium-kul (5% Pd) analogt med eksempel 7, indtil der er optaget
10 2,1 liter hydrogen. Efter oparbejdning analogt med eksempel 8 fås det der og i eksempel 1 beskrevne 4-(2-benzofuranyl)-piperidin.

Udgangsmaterialet fremstilles på følgende måde:

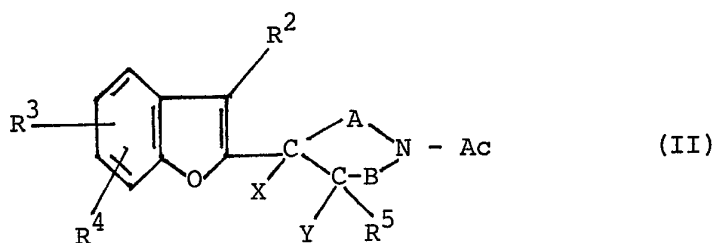
77,5 g 1-benzyl-4-(2-benzofuranyl)-1,2,3,6-tetrahydro-
15 pyridin (jfr. eksempel 7 b)) opløses i 200 ml methanol, og efter tilsætning af 53 ml 4,56%'s (vægt/rumfang) methanolisk saltsyre (svarende til 1 ækvivalent HCl) og 0,9 g palladium-kul (5%'s) hydrogeneres der ved en temperatur mellem 20 og 30°C og under normaltryk. Efter 17 timers
20 forløb er der optaget 6,72 liter hydrogen, hvilket nøje svarer til det teoretiske hydrogenforbrug for 1 ækvivalent. Hydrogeneringen afbrydes, katalysatoren frafiltreres, og filtratet inddampes i vakuum. Remanensen består af 1-benzyl-4-(2-benzofuranyl)-piperidin. Dette smelter efter
25 omkrystallisation fra hexan ved 77-79°C. Til en opløsning af denne forbindelse sættes en opløsning af hydrogenchlorid i ethylacetat, hvorved man får hydrochloridet med smp. 217-218°C.

P A T E N T K R A V

Analogifremgangsmåde til fremstilling af racemiske eller optisk aktive C-(2-benzofuranyl)-tetrahydropyridiner eller -piperidiner med den almene formel

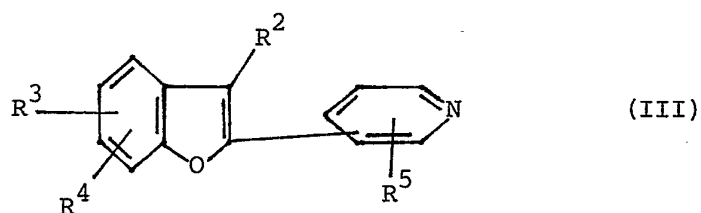


- 5 hvori R^2 betyder hydrogen eller en alkylgruppe med højst 4 carbonatomer, R^3 og R^4 uafhængigt af hinanden er hydrogen, alkyl- eller alkoxygrupper hver med højst 4 carbonatomer, chlor, fluor eller brom, idet R^3 også kan være en tri-
 10 enylgruppe med hver højst 5 carbonatomer, en 1-hydroxy-
 cycloalkyl-, cycloalk-1-enyl- eller cycloalkylgruppe med hver 5 til 8 carbonatomer, eller R^3 og R^4 sammen betyder en trimethylen- eller tetramethylengruppe eller en 1,3-butadienylengruppe, R^5 betyder hydrogen eller en alkyl-
 15 gruppe med højst 4 carbonatomer, og A og B betyder lige-
 kædede alkylengrupper, idet et af disse symboler også kan betyde en direkte binding, hvorved A og B sammen har 3 carbonatomer, X og Y hver betyder et hydrogenatom el-
 20 ler sammen er en yderligere binding, eller deres addi-
 tionssalte med uorganiske eller organiske syrer, k e n-
 d e t e g n e t ved, at man
 a) i en forbindelse med den almene formel



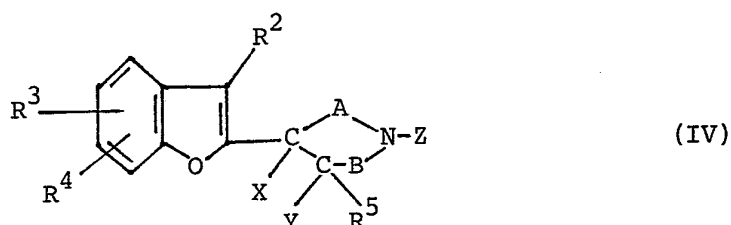
- 25 hvori Ac er en acylgruppe af en kulsyrehalvester eller af en carboxylsyre eller en cyanogruppe, og R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , A, B, X og Y har den under formlen I angivne betydning, ved solvolyse fraspalter gruppen Ac, eller

b) hydrogenerer en forbindelse med den almene formel



hvor R^2 , R^3 , R^4 og R^5 har den under formel I angivne betydning, katalytisk til den tilsvarende piperidinforbindelse eller

c) underkaster en forbindelse med den almene formel



hvor Z er en benzylgruppe, der eventuelt er substitueret med alkyl- eller alkoxygrupper med hver højst 4 carbon-atomer, og R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , A , B , X og Y har de under formel I angivne betydninger, hydrogenolyse og eventuelt samtidig hydrogenering, idet man af et optisk aktivt udgangsstof anvender racematet eller en isoleret antipode eller i tilfælde af diastereomeri anvender en racematblanding, et bestemt racemat eller en isoleret antipode, eventuelt i form af et salt, og eventuelt opdeler en opnået isomerblanding (racematblanding) på i og for sig kendt måde i de to stereoisomere racemater og/eller spalter et opnået racemat efter kendte metoder i antipoderne og om ønsket omdanner en efter en af de under a) til c) angivne fremgangsmåder opnået forbindelse med den almene formel I til et additionssalt med en uorganisk eller organisk syre eller omdanner et syreadditionssalt til den fri base.

Fremdragne publikationer:

DK ansøgning nr. 1584/68 (patent nr. 126856).